

14.7.2004

日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 7月14日

出願番号
Application Number: 特願2003-196229

[ST. 10/C]: [JP2003-196229]

出願人
Applicant(s): 宇部興産株式会社

REC'D 10 SEP 2004

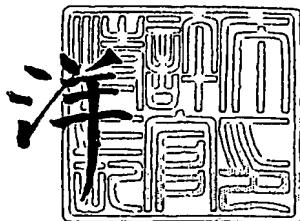
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月26日

特許長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 TSP030701
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D309/00
C07D309/14

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 西野 繁栄

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 弘津 健二

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 島 秀好

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 岩本 圭司

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串1978番地の5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 原田 崇司

【特許出願人】

【識別番号】 000000206
【氏名又は名称】 宇部興産株式会社
【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】**【予納台帳番号】** 012254**【納付金額】** 21,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 明細書 1**【物件名】** 要約書 1**【ブルーフの要否】** 要

【審査類名】 明細書

【発明の名称】 4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ラネーニッケルの存在下、一般式（1）

【化1】



(式中、Rは、水素原子又は炭化水素基を示す。)

で示される4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩を分解反応させることを特徴とする、一般式（2）

【化2】



(式中、Rは、前記と同義である。)

で示される、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法。

【請求項 2】

反応を溶媒中で行う請求項1記載の4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法。

【請求項 3】

溶媒が水、アルコール類、又はそれらの混合液である請求項2記載の4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の新規な製法に関する。4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩は、医薬・農薬等の合成

原料として有用な化合物である。

【0002】

【従来の技術】

従来、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩を製造する方法としては、従来、4-テトラヒドロピラノン、アンモニウムアセテート、モレキュラーシーブ粉末及び水素化シアノホウ素ナトリウムをエタノール中で反応させて、4-アミノテトラヒドロピランを収率12%で得る方法が開示されている（例えば、特許文献1参照）。しかしながら、この方法では、大過剰のアンモニア源（アンモニウムアセテート）を使用しなければならず、又、反応系が複雑であるために反応操作が繁雑となる上、目的物の収率が低いという問題があった。

【0003】

【特許文献1】

特表平11-510180号公報（第66～67頁）

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、繁雑な操作を必要とせず、簡便な方法にて、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩を製造出来る、工業的に好適な4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法を提供するものである

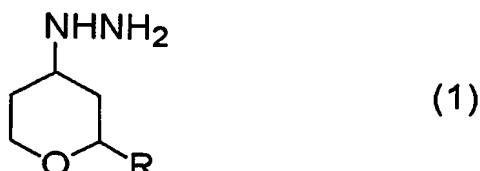
【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、ラネーニッケルの存在下、一般式（1）

【0006】

【化3】



【0007】

（式中、Rは、水素原子又は炭化水素基を示す。）

で示される4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩を分解反応させ

ることを特徴とする、一般式（2）

【0008】

【化4】



【0009】

(式中、Rは、前記と同義である。)

で示される、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法によって解決される。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の分解反応において使用する4-アミノテトラヒドロピラン化合物は、前記の一般式（1）で示される。その一般式（1）において、Rは、水素原子又は炭化水素基であり、炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ベンジル基、フェニル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等のアリール基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体も含む。

【0011】

本発明の分解反応に使用するラネーニッケルとは、ニッケルとアルミニウムとを主成分とする合金であり、ニッケルの含有量が好ましくは10～90重量%、更に好ましくは40～80重量%が使用される。通常は、展開したラネーニッケルが使用されるが、種々の方法によって、前処理されたラネーニッケルや、安定化されたラネーニッケルも使用出来る。更に、ラネーニッケル中に、コバルト、鉄、鉛、クロム、チタン、モリブデン、バナジウム、マンガン、スズ、タングステン等のような金属が含まれているものも使用することが出来る。

【0012】

前記ラネーニッケルの使用量は、ニッケル原子換算で、4-ヒドラジノテトラヒ

ドロピラン化合物又はその酸塩1gに対して、好ましくは0.01～1.0g、更に好ましくは0.1～0.5gである。

【0013】

本発明の分解反応は溶媒中で行うのが好ましい。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、水；メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類が挙げられるが、好ましくは水、アルコール類、更に好ましくは水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールが使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0014】

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等により適宜調節するが、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物1gに対して、好ましくは0.1～100ml、更に好ましくは1.0～10mlである。

【0015】

又、本発明の分解反応では、反応速度を高めるためや目的物の反応収率を高めるために、系内に水素ガスを存在させることが望ましい。

【0016】

本発明の分解反応は、例えば、4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩、ラネーニッケル及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20～120℃、更に好ましくは50～80℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0017】

なお、最終生成物である4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩は、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製される。

【0018】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0019】

参考例1 (4-ヒドラジノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、純度95%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート134.7g(710mmol)、ヒドラジン一水和物256ml(5.27mol)及びエタノール256mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら70~80℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、8mol/l水酸化ナトリウム水溶液98ml(784mmol)を加えた後、減圧下で濃縮した。濃縮物にトルエン500mlを加えた後に濾過し、濾液を再び減圧下で濃縮した。析出した固体を濾別して、黄色液体として、純度93%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-ヒドラジノテトラヒドロピラン45.0gを得た（単離収率：51%）。

4-ヒドラジノテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

【0020】

CI-MS(m/e) ; 117(M+1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)) ; 1.28~1.41(2H, m)、1.84~1.90(2H, m)、2.69~2.78(1H, m)、3.40~3.45(2H, m)、3.92~3.98(2H, m)、4.80(3H, brs)

【0021】

実施例1 (4-アミノテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積30mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様な方法で合成した、純度93%の4-ヒドラジノテトラヒドロピラン260mg(2.08mmol)、展開ラネーニッケル92mg及びエタノール2.5mlを加え、水素雰囲気下、75℃で6時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液を濾過して、濾液をガスクロマトグラフィーで分析（内部標準法）したところ、4-アミノテトラヒドロピランが136mg生成していた（反応収率：65%）。

【0022】

参考例2 (4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度95%のテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート10.0g(50mmol)、ヒドラジン一水和物26ml(530mmol)及びエタノール26mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、28重量%ナトリウムメトキシドメタノール溶液14g(72.6mmol)を加えた後、減圧下で濃縮した。濃縮物にトルエン50mlを加えた後に濾過し、濾液を再び減圧下で濃縮した。濃縮物を0℃まで冷却し、メタノール50ml及び12mol/l塩酸6.5ml(78mmol)を加えた後に減圧下で濃縮した。濃縮物をエタノール及びトルエンを用いて再結晶させ、無色結晶として、純度99%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩2.8gを得た(単離収率：34%)。

4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩の物性値は以下の通りであった。

【0023】

CI-MS(m/e) ; 117(M+1-HCl)

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 1.50(2H, brs)、1.90(2H, d, J=8.1Hz)、3.13(1H, brs)、3.28(2H, dt, J=12.0, 2.4Hz)、3.88(2H, d, J=12.0Hz)、4.98(1H, brs)、10.23(3H, brs)

【0024】

実施例2 (4-アミノテトラヒドロピラン塩酸塩の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、参考例2と同様な方法で合成した、純度99%の4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩60.0g(392mmol)、展開テネニッケル12.0g、エタノール120ml及び水120mlを加え、水素雰囲気下、75℃で24時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。次いで、濃縮物にn-ブチルアルコール200ml及び12mol/l塩酸50ml(600mmol)を加えた後に減圧下で濃縮して、白色結晶として、純度98%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-アミノテトラヒドロピラン塩酸塩38.5gを得た(単離収率：70%)。

4-アミノテトラヒドロピラン塩酸塩の物性値は以下の通りであった。

【0025】

CI-MS(m/e) ; 102(M+1-HCl)

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 1.52~1.66(2H, m)、1.84~1.90(2H, m)、3.15~3.45(3H, m)、3.84~3.89(2H, m)、8.38(3H, brs)

【0026】

実施例3 (4-アミノテトラヒドロピラン塩酸塩の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積50mlのガラス製フラスコに、参考例2と同様な方法で合成した、純度99%の4-ヒドラジノテトラヒドロピラン1.0g(6.55mmol)、展開ラネーニッケル200mg及びエタノール5mlを加え、アルゴン雰囲気下、75℃で20時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液を濾過して、濾液をガスクロマトグラフィーで分析（内部標準法）したところ、4-アミノテトラヒドロピランが246mg生成していた(反応収率：37%)。

【0027】

参考例3 (4-ヒドラジノ-2-メチルテトラヒドロピラン塩酸塩の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、純度80%の2-メチルテトラヒドロピラニル-4-メタンスルホネート10.0g(41.2mmol)、ヒドラジン一水和物20ml(412mmol)及びエタノール20mlを加え、窒素雰囲気下、攪拌しながら75℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、28重量%ナトリウムメトキシドメタノール溶液9.45g(49mmol)を加えた後、減圧下で濃縮した。濃縮物にトルエン200mlを加えた後に濾過し、濾液を再び減圧下で濃縮した。濃縮物を0℃まで冷却し、メタノール50ml及び12mol/l塩酸5.0ml(60mmol)を加えた後に減圧下で濃縮した。濃縮物をエタノール及びトルエンを用いて再結晶させ、無色結晶として、純度99%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-ヒドラジノ-2-メチルテトラヒドロピラン塩酸塩3.82gを得た(単離収率：61%)。

4-ヒドラジノ-2-メチルテトラヒドロピラン塩酸塩の物性値は以下の通りであった。

【0028】

融点；144~146℃

CI-MS(m/e) ; 131(M+1-HCl)

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 1.04(3H, d, J=6.3Hz)、1.36～1.46(1H, m)、1.67～1.73(2H, m)、1.83(1H, d, J=14.1Hz)、3.33～3.36(1H, m)、3.54～3.80(3H, m)、7.70(4H, brs)

【0029】

実施例4 (4-アミノ-2-メチルテトラヒドロピラン塩酸塩の合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、参考例3と同様な方法で合成した、純度100%の4-ヒドラジノ-2-メチルテトラヒドロピラン塩酸塩65.3g(392mmol)、展開ラネーニッケル18.0g、エタノール120ml、水120ml及び8mmol/l水酸化ナトリウム水溶液40ml(320mmol)を加え、水素雰囲気下、75℃で24時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。次いで、濃縮物にn-ブチルアルコール200ml及び12mol/l塩酸50ml(600mmol)を加えた後に減圧下で濃縮して、白色粉末として、純度98%（ガスクロマトグラフィーによる面積百分率）の4-アミノ-2-メチルテトラヒドロピラン塩酸塩38.2gを得た(単離収率：63%)。

4-アミノ-2-メチルテトラヒドロピラン塩酸塩の物性値は以下の通りであった。

【0030】

CI-MS(m/e) ; 117(M+1-HCl)

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)) ; 1.09(3H, d, J=6.0Hz)、1.48～1.84(4H, m)、3.47～3.93(4H, m)、8.44(3H, brs)

【0031】

実施例5 (4-アミノ-2-メチルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積100mlのガラス製フラスコに、参考例3と同様な方法で合成した、純度100%の4-ヒドラジノテトラヒドロピラン塩酸塩1.0g(6.02mmol)、展開ラネーニッケル100mg、2mol/l水酸化ナトリウム水溶液3.0ml(6.0mmol)及びエタノール2.5mlを加え、水素雰囲気下、75℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、反応液を濾過して、濾液をガスクロマトグラフィーで分析（内部標準法）したところ、4-アミノ-2-メチルテトラヒドロピランが559mg生成していた(反応収率：61%)。

【0032】

【発明の効果】

本発明により、繁雑な操作を必要とせず、簡便な方法にて、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩を製造出来る、工業的に好適な4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法を提供することが出来る。

【書類名】 要約書

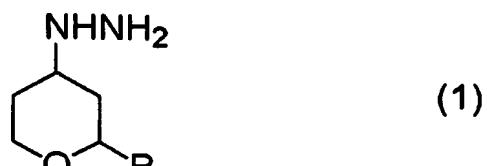
【要約】

【課題】 本発明は、繁雑な操作を必要とせず、簡便な方法にて、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩を製造出来る、工業的に好適な4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法を提供することを課題とする。

【解決手段】

本発明の課題は、ラネーニッケルの存在下、一般式(1)

【化1】



(式中、Rは、水素原子又は炭化水素基を示す。)

で示される4-ヒドラジノテトラヒドロピラン化合物又はその酸塩を分解反応させることを特徴とする、一般式(2)

【化2】



(式中、Rは、前記と同義である。)

で示される、4-アミノテトラヒドロピラン化合物及びその酸塩の製法によって解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-196229
受付番号	50301158552
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 7月15日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月14日

特願 2003-196229

出願人履歴情報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

2001年 1月 4日

住所変更

山口県宇部市大字小串1978番地の96
宇部興産株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.